

Rec'd PCT/PTO 21 APR 2005

MODULARIO
10A-101



PCT/EP 03/111642
MCH. O.E. 5147208.02.03
10/532279

REC'D 18 DEC 2003
WIPO PCT

Ministero delle Attività Produttive

Direzione Generale per lo Sviluppo Produttivo e la Competitività

Ufficio Italiano Brevetti e Marchi

Ufficio G2

EPO - DG1

08 DEC 2003

112

Attestazione di copia di documenti relativi alla domanda di brevetto per:

Invenzione Industriale

FI2002 A 000200

PCT/EP03/11642

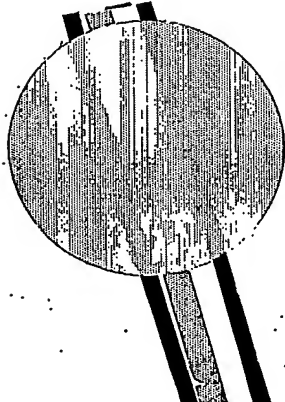
Si dichiara che l'unita copia è conforme ai documenti originali
depositati con la domanda di brevetto sopraspecificata, i cui dati
risultano dall'accluso processo verbale di deposito.

BEST AVAILABLE COPY

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



data, il 14 OTT. 2003



per IL DIRIGENTE

Paola Giuliano

D.ssa Paola Giuliano

PCT/EP 03/11642

MODULO A

AL MINISTERO DELL'INDUSTRIA DEL COMMERCIO E DELL'ARTIGIANATO
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI - ROMA
DOMANDA DI BREVETTO PER INVENZIONE INDUSTRIALE - DEPOSITO RISERVE, ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO

A. RICHIEDENTE (I) L. MOLteni & C. DEI FRATELLI ALITTI S.P.A. - SOCIETÀ DI ESERCIZIO

1) Denominazione SCANDICCI (FIRENZE) codice 01286700487
Residenza _____
2) Denominazione _____ codice _____
Residenza _____

B. RAPPRESENTANTE DEL RICHIEDENTE PRESSO L'U.I.B.M.

cognome nome Brazzini Silvia cod. fiscale _____

denominazione studio di appartenenza NOTARBARTOLO & GERVASI S.P.A.
via Lungarno Amerigo Vespucci n. 24 città FIRENZE cap 50123 (prov) FIC. DOMICILIO ELETTIVO destinatario
via _____ n. _____ città _____ cap _____ (prov) _____

D. TITOLO

Porfirine meso-sostituite.

ANTICIPATA ACCESSIBILITÀ AL PUBBLICO: SI ☐ NO ☒

SE ISTANZA: DATA ____/____/____ N° PROTOCOLLO _____

E. INVENTORI DESIGNATI

1) RONCUCCI Gabrio cognome nome
2) DEI Donata
3) GIUNTINI Francesca
4) CHITI Giacomo

F. PRIORITÀ

nazione o organizzazione _____ tipo di priorità _____ numero di domanda _____ data di deposito ____/____/____
1) _____
2) _____

G. CENTRO ABILITATO DI RACCOLTA CULTURE DI MICRORGANISMI, denominazione

H. ANNOTAZIONI SPECIALI

NESSUNA

DOCUMENTAZIONE ALLEGATA

N. es. _____
Doc. 1) ☐ PROV n. pag. 24 riassunto con disegno principale, descrizione e rivendicazioni (obbligatorio 1 esemplare) _____
Doc. 2) ☐ PROV n. tav. 100 disegno (obbligatorio se citato in descrizione, 1 esemplare) _____
Doc. 3) ☐ ☒ RS lettera d'incarico, procura o riferimento procura generale _____
Doc. 4) ☐ ☒ RS designazione inventore _____
Doc. 5) ☐ ☒ RS documenti di priorità con traduzione in italiano _____
Doc. 6) ☐ ☒ RS autorizzazione o atto di cessione _____
Doc. 7) ☐ nominativo completo del richiedente

Euro Duecentonovantuno/80=

8) attestati di versamento, totale lire

COMPILATO IL 21/10/2002

FIRMA DEL(I) RICHIEDENTE (I)

CONTINUA SI/NO SI

DEL PRESENTE ATTO SI RICHIEDE COPIA AUTENTICA SI/NO SI

NOTARBARTOLO & GERVASI spa

CAMERA DI COMMERCIO L.A.A. DI

FIRENZE

codice 48

VERBALE DI DEPOSITO

NUMERO DI DOMANDA

FI 2002A0000200

L'anno millenovecento

DUEMILADUE

il giorno

VENTUNO

del mese di

OTTOBRE

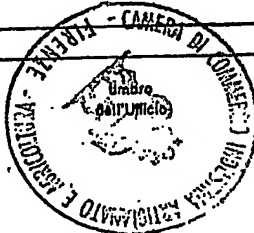
Il(I) richiedente(i) sopraindicato(i) ha(hanno) presentato a me sottoscritto la presente domanda, corredata di n. 01 fogli aggiuntivi per la concessione del brevetto sopraespecificato.

I. ANNOTAZIONI VARIE DELL'UFFICIALE ROGANTE

NESSUNA

IL DEPOSITANTE

L'UFFICIALE ROGANTE



BEST AVAILABLE COPY

FOGLIO AGGIUNTIVO n. 01

DOMANDA N. _____ REG. A

N.6.

A. RICHIEDENTE (I)

<input type="checkbox"/>	Denominazione	_____	codice	_____
<input type="checkbox"/>	Residenza	_____		
<input type="checkbox"/>	Denominazione	_____	codice	_____
<input type="checkbox"/>	Residenza	_____		
<input type="checkbox"/>	Denominazione	_____	codice	_____
<input type="checkbox"/>	Residenza	_____		
<input type="checkbox"/>	Denominazione	_____	codice	_____
<input type="checkbox"/>	Residenza	_____		
<input type="checkbox"/>	Denominazione	_____	codice	_____
<input type="checkbox"/>	Residenza	_____		
<input type="checkbox"/>	Denominazione	_____	codice	_____
<input type="checkbox"/>	Residenza	_____		

E. INVENTORI DESIGNATI

cognome nome	cognome nome
05 NISTRI Daniele	_____
06 FANTETTI Lia	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____

F. PRIORITÀ

cauzione o organizzazione	tipo di priorità	numero di domanda	data di deposito	allegato S/R
_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>
_____	_____	_____	____/____/____	<input type="checkbox"/>

SCIOGLIMENTO RISERVE	
Data	N° Protocollo
____/____/____	____
____/____/____	____
____/____/____	____
____/____/____	____
____/____/____	____
____/____/____	____

FIRMA DEL (I) RICHIEDENTE (I)

NOTAR BARTOLO & GERVASI spa

RIASSUNTO INVENZIONE CON DISEGNO GENERALE

NUMERO DOMANDA

REG. A

DATA DI DEPOSITO

NUMERO BREVETTO

DATA DI RILASCIO

A. RICHIEDENTE (I)

Denominazione

L. MOLteni & C. DEI FRATELLI ALITTI S.P.A. - SOCIETA' DI ESERCIZIO

Residenza

SCANDICCI (FIRENZE)

D. TITOLO

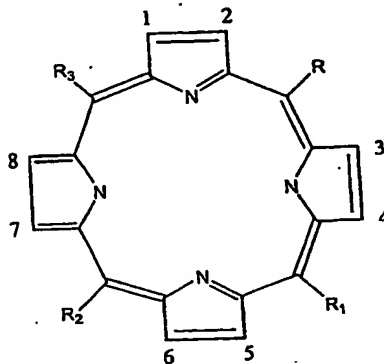
Porfirine meso-sostituite

Classe proposta (sez./cl./sc./)

(gruppo/sottogruppo)

L. RIASSUNTO

Sono descritte porfirine meso-sostituite di formula generale (I)



adatte in particolare all'impiego come agenti fotosensibilizzanti per uso terapeutico, in particolare nella terapia fotodinamica.

M. DISEGNO



Domanda di brevetto per Invenzione Industriale dal titolo :

"Porfirine meso-sostituite"

Titolare : L. MOLTENI & C. DEI FRATELLI ALITTI S.p.A. – SOCIETA' DI
ESERCIZIO

con sede in : SCANDICCI (FI)

Inventori designati : Gabrio RONCUCCI, Donata DEI, Francesca
GIUNTINI, Giacomo CHITI, Daniele NISTRI, Lia FANTETTI

depositata il con il n°

* * * * *

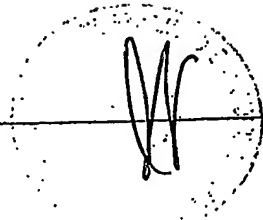
CAMPO DELL'INVENZIONE

La presente invenzione riguarda porfirine meso-sostituite di formula (I)
più avanti riportata, la loro preparazione ed il loro impiego come agenti
fotosensibilizzanti per uso terapeutico e diagnostico.

STATO DELLA TECNICA

E' noto che composti macrocicli tetrapirrolici, come ad esempio le
porfirine, hanno la capacità di localizzarsi di preferenza nei tessuti
neoplastici e di assorbire la luce visibile dando luogo a specie reattive
dell'ossigeno, in particolare radicali (ad esempio radicale ossidrilico o
anione superossido) ed ossigeno singoletto. In virtù della elevata
intrinseca reattività, tali specie innescano processi ossidativi irreversibili
a carico di numerose strutture biologiche, risultando altamente tossiche
fino a provocare la morte cellulare.

Per le loro proprietà, le porfirine sono utilizzate da tempo come agenti
fotosensibilizzanti nel trattamento di forme tumorali mediante la
cosiddetta "terapia fotodinamica" o PDT.



La pratica terapeutica consiste nella somministrazione di una dose adeguata di fotosensibilizzante, seguita da irraggiamento con luce di lunghezza d'onda appropriata dei compartimenti tissutali in cui il tumore è localizzato, provocando, per effetto fotodinamico, la necrosi preferenziale o selettiva della massa tumorale.

Questi fotosensibilizzanti usati per scopi terapeutici, accumulandosi nel tessuto tumorale e conservando dopo la localizzazione una certa fluorescenza, permettono inoltre di evidenziare la lesione tumorale, funzionando contemporaneamente da agenti diagnostici.

Oltre che nella fotoinattivazione di cellule cancerose, è stato dimostrato che i fotosensibilizzanti possono essere utilizzati anche nel trattamento e nella diagnosi di patologie pre-cancerose e di altre patologie caratterizzate da iperproliferazione cellulare, come psoriasi, cheratosi attinica, ateromi, iperplasia endoarteriale e prostatica, così come nella fotoinattivazione microbica e quindi nel trattamento di infezioni batteriche e fungine.

Sebbene l'uso delle porfirine nella terapia PDT abbia dato risultati incoraggianti, i composti finora sintetizzati necessitano di ulteriori miglioramenti per la limitata efficacia e selettività delle porfirine finora utilizzate nei confronti di cellule eucariote e/o nei confronti di micro-organismi e per l'elevato tempo di permanenza nella pelle che può causare fenomeni di fotosensibilità cutanea generalizzati (Jori G., *J. Photochem. Photobiol., B: Biol.*, Vol. 36, pp. 87-93, 1996).

E' quindi evidente l'importanza di sviluppare nuovi composti porfirinici per la loro applicazione come agenti terapeutici in PDT e come diagnostici, ma che non mostrino gli svantaggi menzionati sopra.

Derivati porfirinici contenenti gruppi cationici sono stati precedentemente descritti (Merchat et al. *J. Photochem. Photobiol.* 32, 153-157, 1996; Merchat et al. *J. Photochem. Photobiol.* 35, 149-157, 1996) e valutati per le caratteristiche fotodinamiche nei confronti della fotoinattivazione batterica. Tali composti non mostrano tuttavia analogia con i prodotti descritti nella presente invenzione, in quanto si tratta di composti recanti nelle quattro posizioni meso gruppi trimetilanilinio e non contraddistinti da caratteristiche anfifiliche, oppure rispettivamente, gruppi ammonici quaternari piridinici su porfirine meso-sostituite e pertanto non legati al fenile nelle posizioni meso.

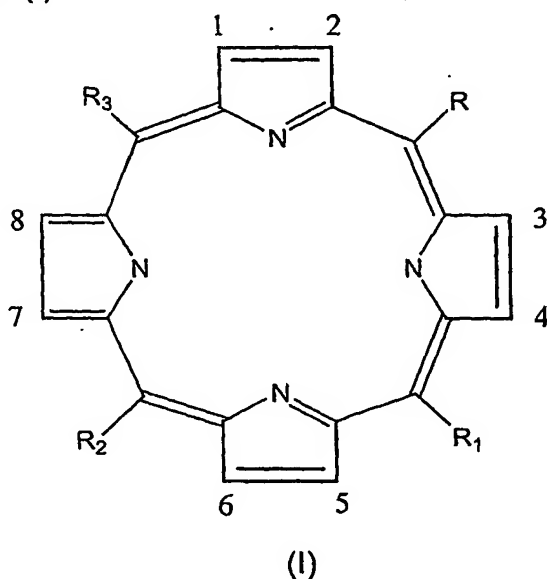
Inoltre, sono noti composti ftalocianinici con caratteristiche anfifiliche; ad esempio, nella domanda di Brevetto Internazionale N. WO 01/96343 a nome della Richiedente, sono state descritte ftalocianine sostituite su un solo anello del macrociclo con gruppi cationici o protonabili in modo da aumentare il carattere anfifilico delle molecole rivendicate. I gruppi descritti erano stati selezionati attraverso la realizzazione di uno studio struttura/attività per il macrociclo ftalocianinico, pertanto risulta particolarmente inaspettata l'attività evidenziata dai presenti composti, ottenuti legando sostituenti analoghi al macrociclo porfirinico.

SOMMARIO

La Richiedente ha ora trovato una nuova classe di composti fotosensibilizzanti con attività aventi proprietà particolarmente vantaggiose rispetto ai composti noti.

Tali nuovi composti hanno mostrato caratteristiche chimico fisiche ottimali per impiego terapeutico ed in particolare assorbimento nella regione rossa dello spettro visibile, alti coefficienti di estinzione molare, alta resa quantica di produzione ossigeno singoletto che si estrinseca attraverso la fotoinattivazione di cellule eucariote e procariote e pertanto si prestano per il trattamento fotodinamico di patologie caratterizzate da iperproliferazione cellulare e nelle infezioni sostenute da microrganismi patogeni.

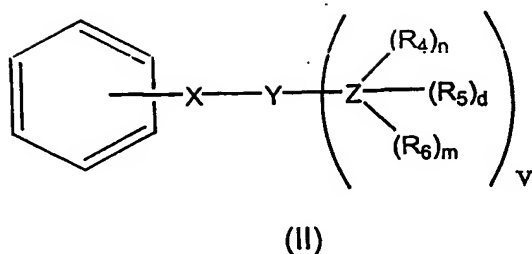
Rappresentano pertanto oggetto della presente invenzione porfirine di formula generale (I)



in cui:

R è rappresentato dal seguente gruppo di formula (II)





dove:

X è scelto nel gruppo consistente di O, S, CH₂ e N;

Z è scelto tra N e CH₂N;

Y è scelto tra gruppi alifatici, lineari o ramificati, saturi o insaturi, con da 1 a 10 atomi di carbonio, e fenile eventualmente sostituito, oppure Y può formare con Z un eterociclo, saturo o insaturo, eventualmente sostituito, comprendente fino a due eteroatomi scelti tra O, N e S;

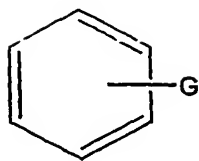
R₄ e R₅, uguali o diversi fra loro sono scelti tra H e gruppi alchilici con da 1 a 3 atomi di carbonio, oppure possono formare con Z un eterociclo, saturo o insaturo, eventualmente sostituito, comprendente fino a due eteroatomi scelti tra O, N e S;

R₆ è scelto tra H e gruppi alifatici, lineari o ramificati, saturi o insaturi, con da 1 a 5 atomi di carbonio, eventualmente sostituiti con gruppi alchilammino o alchilammonio aventi catene alchiliche con da 1 a 5 atomi di carbonio, o formanti un eterociclo saturo contenente fino a due eteroatomi scelti tra O e N;

d, m, e n, uguali o diversi tra loro, sono scelti tra 0 e 1;

v è un numero intero compreso tra 1 e 3;

R₁ è scelto tra H ed il gruppo di formula (III)



(III)

dove:

G è scelto tra H ed il gruppo $P-(CH_2)_I - (W)_f - J$, in cui:

P è scelto nel gruppo consistente di O, CH_2 , CO_2 , $NHCONH$ e $CONH$;

I è un numero intero compreso tra 0 e 5;

W è scelto nel gruppo consistente di O, CO_2 , $CONH$ e $NHCONH$;

f è scelto tra 0 e 1;

J è un gruppo alchilico $(CH_2)_q-CH_3$, dove q è un numero intero compreso tra 0 e 20;

R_2 e R_3 , uguali o diversi tra loro, sono scelti tra R e R_1 , dove R e R_1 sono definiti come sopra,

e loro sali farmaceuticamente accettabili.

I suddetti composti di formula (I) coniugati con carriers bio-organici, come amminoacidi, polipeptidi, proteine e polisaccaridi, costituiscono ulteriore oggetto dell'invenzione.

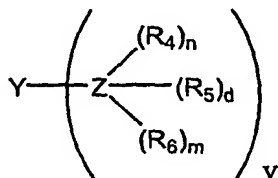
I presenti composti di formula (I) ed i loro coniugati, sono utili nel trattamento di infezioni microbiche (virali, batteriche e micotiche), nel trattamento fotodinamico di tumori e di patologie pre-cancerose e proliferative; altrettanto utili si sono dimostrati come agenti diagnostici per l'identificazione di aree affette da patologie e come reattivi per la sterilizzazione del sangue e dei derivati del sangue.

Le caratteristiche ed i vantaggi dei presenti composti di formula (I) come agenti fotosensibilizzanti saranno illustrati in dettaglio nella seguente descrizione.

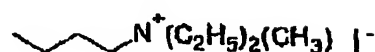
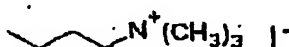
DESCRIZIONE DETTAGLIATA DELL'INVENZIONE

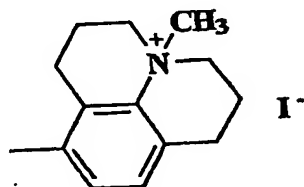
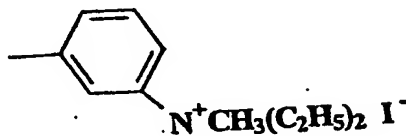
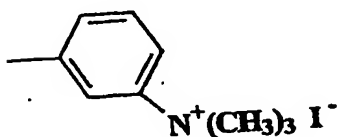
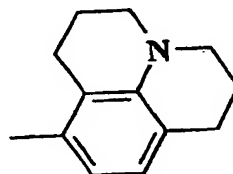
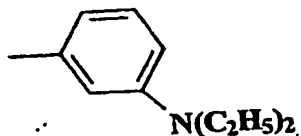
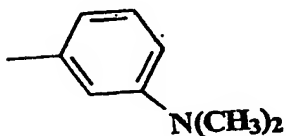
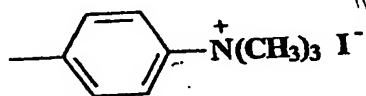
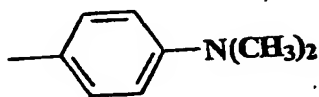
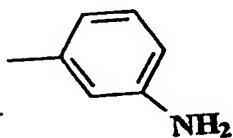
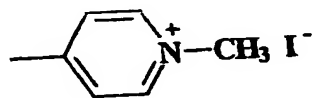
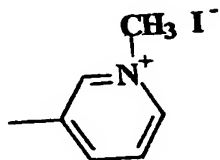
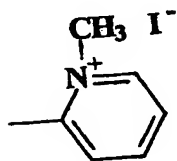
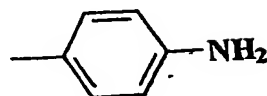
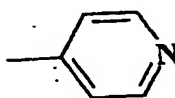
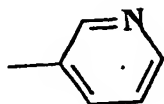
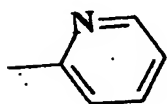
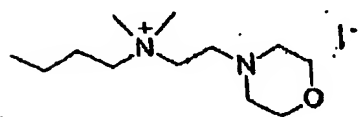
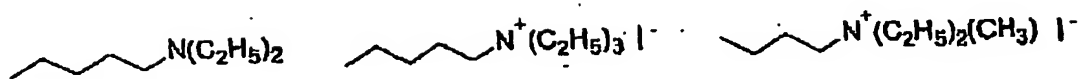
Per "eterociclo, saturo o insaturo, eventualmente sostituito" nella presente invenzione si intende preferibilmente un eterociclo scelto nel gruppo consistente di morfolina, piperidina, piridina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolina, imidazolo, anilina e julolidina (2,3,6,7-tetraidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]chinolina).

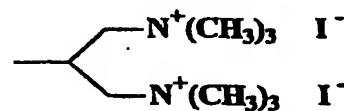
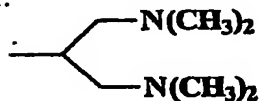
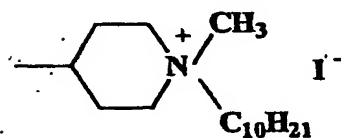
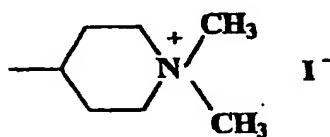
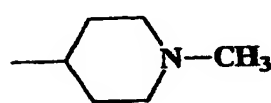
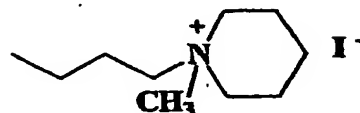
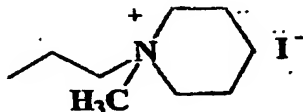
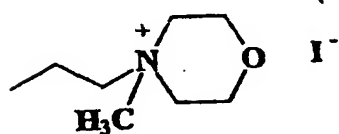
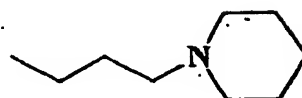
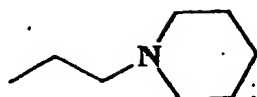
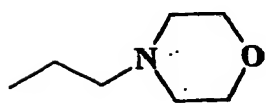
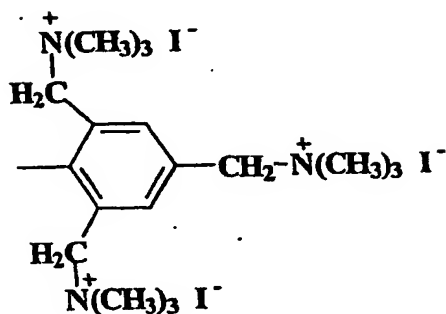
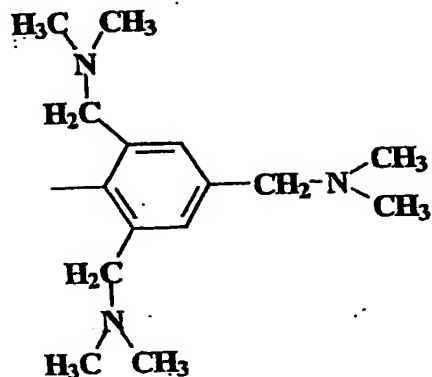
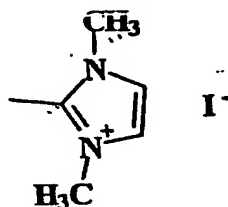
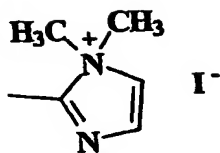
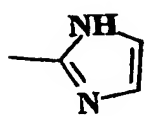
Composti preferiti secondo l'invenzione sono quelli in cui il gruppo R comprende almeno un sostituyente con atomi di azoto ternario o quaternario; tra questi composti, risultano particolarmente adatti alla realizzazione dell'invenzione quelli in cui il gruppo

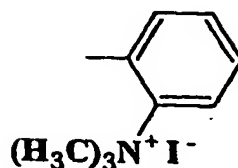
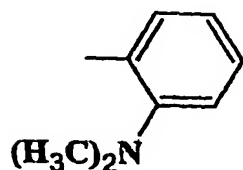
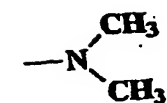


è scelto tra i seguenti gruppi:









Sali farmaceuticamente accettabili delle porfirine di formula (I) secondo l'invenzione, aventi sostituenti basici, sono costituiti dai convenzionali sali di addizione con acidi, ottenuti ad esempio per addizione di HCl, H₃PO₄, o H₂SO₄, o di scambio.

Inoltre, sali ottenuti per reazione di un gruppo carbossilico o acido con l'anello porfirinico rientrano negli scopi della presente invenzione. Tali sali includono, ad esempio, sali di acidi carbossilici o solfonici con derivati amminici, amminoacidi basici e basi inorganiche.

Le porfirine oggetto della presente invenzione sono adatte all'impiego come agenti fotosensibilizzanti in PDT contro batteri, funghi e infezioni virali, per diverse malattie iperproliferative, nella fotosterilizzazione di sangue e derivati del sangue come piastrine ed eritrociti. In quest'ultimo caso, i presenti composti possono essere aggiunti secondo tecniche note al sangue o suoi derivati direttamente come tali, oppure precedentemente legati ad una opportuna matrice; vengono poi irradiati.

I presenti composti porfirinici possono inoltre essere usati come agenti diagnostici per l'identificazione delle aree affette da patologie.

I presenti composti possiedono un elevato coefficiente di assorbimento molare, e ciò rappresenta un importante requisito per una efficace risposta terapeutica; essi possono essere attivati da radiazioni che penetrano nei tessuti, aventi una lunghezza d'onda intorno ai 650 nm, e quindi sono adatti per l'utilizzo in PDT contro malattie, sia dermatologiche che interne.

I prodotti formati per fotodecomposizione di questi composti non sono tossici. Ciò rafforza la loro utilità come agenti terapeutici poiché, dopo aver messo in atto la loro azione, i composti sono inattivati dalla luce e non sono più potenzialmente tossici *in vivo*.

I presenti composti sono attivi nella produzione di ossigeno singoletto o permettono la produzione di specie reattive dell'ossigeno in condizioni di povertà di ossigenazione.

Tale requisito è particolarmente importante per trattare in modo specifico microrganismi anaerobi o cellule tumorali, caratterizzate com'è ben noto, da un ambiente povero di ossigeno.

In particolare, i composti secondo l'invenzione possiedono una elevata efficienza nei confronti di microrganismi, come lieviti e micoplasmi, batteri Gram-positivi e Gram-negativi, e mostrano una grande capacità di localizzarsi specificamente sui microrganismi piuttosto che nelle cellule del mammifero ospite.

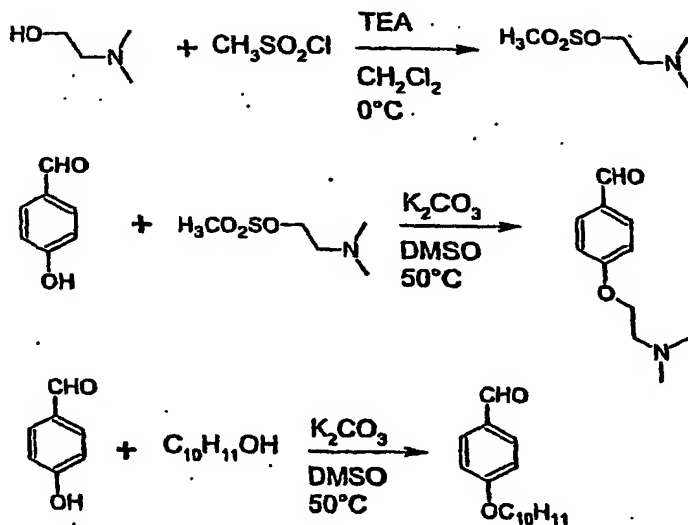
Come accennato sopra, la presente invenzione comprende anche i composti di formula (I) sopra descritti coniugati con un carrier bio-organico, in grado di dirigere la molecola ad un bersaglio definito.

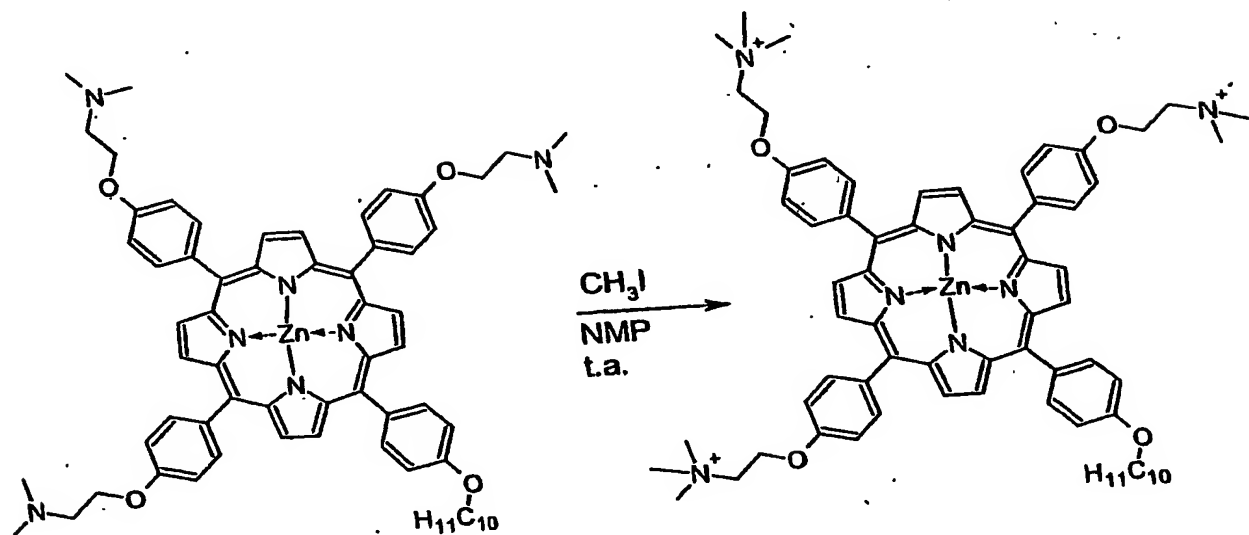
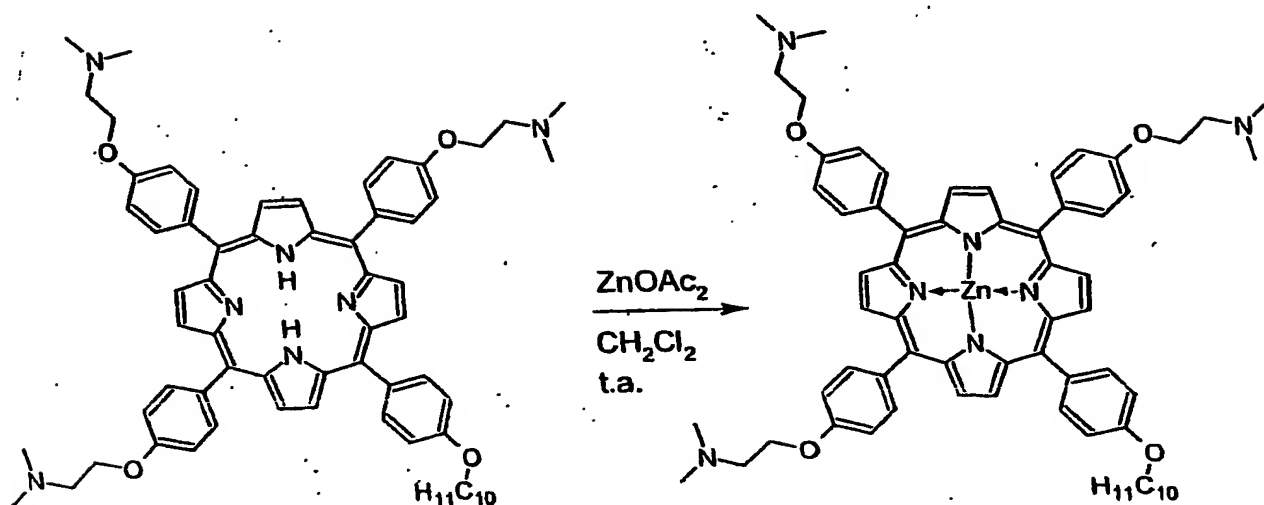
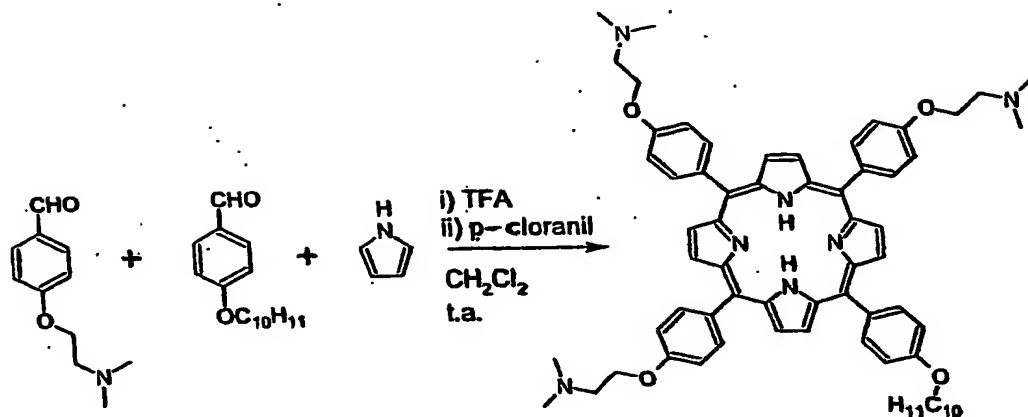
Il carrier è generalmente scelto tra molecole aventi ben note capacità di legarsi in modo specifico, ad esempio amminoacidi (preferibilmente amminoacidi basici), polipeptidi (preferibilmente consistenti di amminoacidi basici), proteine e polisaccaridi normalmente utilizzati come bersagli.

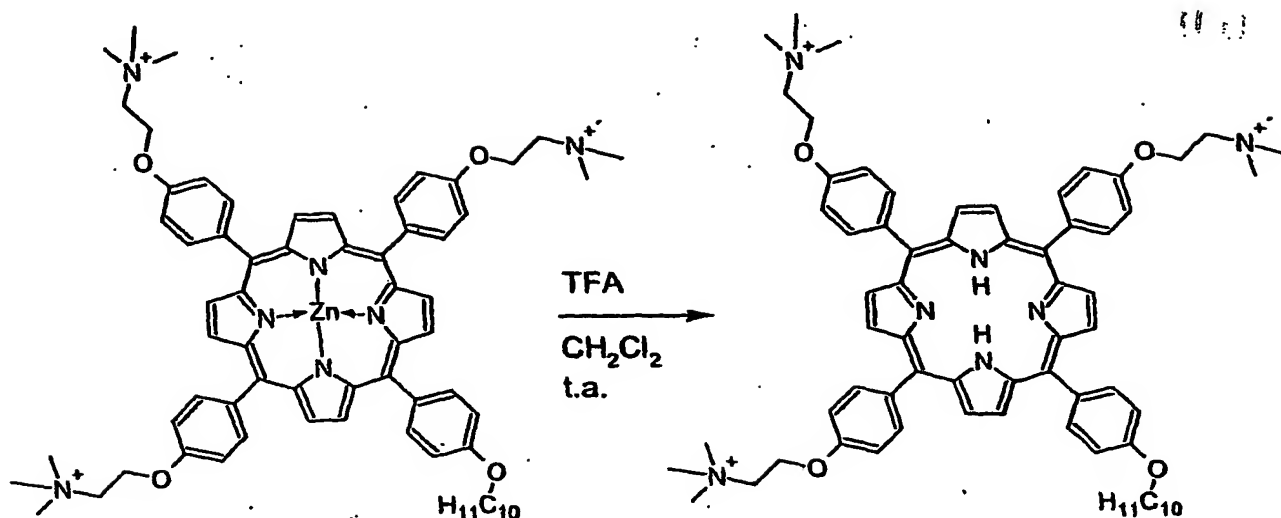
Il legame porfirina/carrier può avvenire ad esempio tra i corrispondenti gruppi amminici e carbossilici presenti, oppure può avvenire coinvolgendo altri gruppi funzionali specifici sulla porzione porfirinica o sulla molecola di carrier.

Gruppi funzionali come tioli, maleimmido derivati, α -bromo esteri ed ammidi, sali di diazonio ed azido derivati, possono essere introdotti con procedure di sintesi note allo scopo di pre-funzionalizzare la porfirina o il carrier a seconda del tipo di carrier scelto e della sua stabilità.

I composti porfirinici dell'invenzione possono essere preparati secondo procedimenti di preparazione noti nel campo della sintesi organica, ad esempio secondo i procedimenti di sintesi riportati nei seguenti schemi:







I composti dell'invenzione sono stati preparati secondo il procedimento sopra descritto, ed identificati mediante varie tecniche spettroscopiche ($^1\text{H-NMR}$ e $^{13}\text{C-NMR}$, MS) e caratterizzati per via spettrofotometrica nella regione UV-Vis.

I seguenti esempi sono riportati a scopo illustrativo, ma non limitativo della presente invenzione.

ESEMPIO 1

Stadio a) Sintesi di N,N-dimetil-2-metilsulfonil-etilammina

Ad una soluzione di N,N-dimetiletanolammina (890 mg, 10 mmol) e trietilammina (1520 mg, 15 mmol) in CH_2Cl_2 anidro, mantenuta in atmosfera inerte a 0°C , viene aggiunto metansulfonilcloruro (1220 mg, 11 mmol). La soluzione viene mantenuta sotto agitazione magnetica a 0°C per un'ora, quindi il solvente viene evaporato, il grezzo viene ripreso in CH_2Cl_2 , lavato con una soluzione satura di Na_2CO_3 e con acqua deionizzata. La fase organica viene seccata su Na_2SO_4 , ed il solvente

viene evaporato. Il prodotto ottenuto è impiegato per i passaggi successivi senza ulteriore purificazione (resa = 80%)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, δ_6 -DMSO) 3.51 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.03 (6H, s), 3.00 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 2.71 (6H, s) δ

EI-MS: 167.23 [$\text{C}_5\text{H}_{13}\text{NO}_3\text{S}$] $^+$

Stadio b) Sintesi di 4-(N,N-dimetilamminoetossi)-benzaldeide

Ad una soluzione di 4-idrossibenzaldeide (500 mg, 4 mmol) e K_2CO_3 (662 mg, 4.8 mmol) in DMSO anidro, si aggiunge N,N-dimetil-2-metilsulfonil-etilammina (775 mg, 4.4 mmol) preparata come sopra descritto allo stadio a). La miscela viene mantenuta sotto agitazione magnetica a 50°C per 4 ore, quindi viene versata in acqua ed il precipitato viene raccolto per filtrazione. Dal grezzo di reazione si isola il prodotto desiderato mediante cromatografia su gel di silice (eluente: etile acetato), ottenendo 379 mg di prodotto (resa = 49%).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, δ_6 -DMSO): 9.86 (1H, s), 8.78 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.98 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 3.28 (2H, t, 5.5 Hz), 2.97 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 2.71 (6H, s) δ

EI-MS: 193.25 [$\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{NO}_2$] $^+$

Stadio c) Sintesi di 4-decilossibenzaldeide

Ad una soluzione di 4-idrossibenzaldeide (500 mg, 4 mmol) e K_2CO_3 (662 mg, 4.8 mmol) in DMSO anidro, si aggiunge iododecano (1480 mg, 5 mmol). La miscela viene mantenuta sotto agitazione magnetica a 50°C per 2 ore, quindi viene versata in acqua ed il precipitato viene raccolto per filtrazione. Dal grezzo di reazione si isola il prodotto desiderato

mediante cromatografia su gel di silice (eluente: etere di petrolio/etile acetato = 2/1), ottenendo 605 mg di prodotto (resa = 60%).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, δ_6 -DMSO): 9.98 (1H, s), 8.75 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 6.90 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 3.63 (2H, t, 5.6 Hz), 1.96-0.77 (9H, bm) δ

EI-MS: 252.31 [$\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$] $^+$

Stadio d) Sintesi di 5,10,15-tris-[4-(2-N,N-dimetilamminoetossi)-fenil]-20-(4-decilossi)-fenil-porfirina

Ad una soluzione di 4-decilossibenzaldeide (505, 2 mmol) proveniente dallo stadio c), 4-(N,N-dimetilamminoetossi)-benzaldeide (1160 mg, 6 mmol) proveniente dallo stadio b) e pirrolo (537 mg, 8 mmol) in CH_2Cl_2 anidro, si aggiunge TFA (570 mg, 6.7 mmol), e la soluzione viene mantenuta in atmosfera inerte sotto agitazione magnetica per 20 ore. Quindi si aggiunge *p*-cloranil (1650 mg, 6.7 mmol) e si prolunga l'agitazione per 4 ore. La miscela di reazione viene quindi lavata con una soluzione satura di Na_2CO_3 e con acqua, la fase organica viene seccata su Na_2SO_4 ed il solvente viene evaporato. Dal grezzo di reazione si isola il prodotto desiderato mediante cromatografia su silice C18 (eluente: acqua/acetonitrile = 3/1). (245 mg, resa = 12 %)

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, δ_6 -DMSO): 8.87-8.76 (6H, m), 8.61-8.54 (2H, m), 8.26-8.17 (6H, m), 8.07 (2H, d, $J = 8.4\text{Hz}$), 7.89 (2H, d, $J = 8.4$ Hz) 7.80-7.73 (6H, m), 3.69 (2H, m), 3.45 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 2.86 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 2.65 (6H, s), 2.04-0.77 (9H, bm), -2.56 (2H, bs) δ

EI-MS: 1022.31 [$\text{C}_{66}\text{H}_{67}\text{N}_7\text{O}_4$] $^+$

Stadio e) Sintesi di 5,10,15-tris-[4-(2-N,N-dimetilamminoetossi)-fenil]-20-(4-decilossi)-fenil-porfirinato zinco (II)



Ad una soluzione in CHCl_3 di 5,10,15-tris-[4-(2-N,N-dimetilamminoetossi)-fenil]-20-(4-decilossi)-fenil-porfirina (40 mg, 0.04 mmol) proveniente dallo stadio d), si aggiunge ZnOAc_2 (3,7 mg, 0,02 mmol). La soluzione viene mantenuta sotto agitazione a temperatura ambiente per 30 minuti, quindi viene filtrata ed il solvente viene evaporato. Si ottengono 34,7 mg di prodotto desiderato (resa = 80%).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, δ_6 -DMSO): 8.92-8.77 (6H, m), 8.81-8.68 (2H, m), 8.23-8.17 (6H, m), 8.10 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz) 7.90-7.81 (6H, m), 3.66 (2H, m), 3.40 (2H, t, $J = 5.8$ Hz), 2.95 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 2.68 (6H, s), 2.01-0.80 (9H, bm) δ

EI-MS: 1085.79 [$\text{C}_{66}\text{H}_{65}\text{N}_7\text{O}_4\text{Zn}$] $^+$

Stadio f) Sintesi di 5,10,15-tris-[4-(2-N,N,N-trimetilammonioetossi)-fenil]-20-(4-decilossi)-fenil-porfirinato zinco (II) triioduro

Ad una soluzione di 5,10,15-tris-[4-(2-N,N-dimetilamminoetossi)-fenil]-20-(4-decilossi)-fenil-porfirinato zinco (II) (20 mg, 0.02 mmol) proveniente dallo stadio f) in NMP anidro, si aggiunge iodometano (0,6 mmol). La miscela viene mantenuta sotto agitazione magnetica a temperatura ambiente per 8 ore, quindi si aggiunge etere etilico fino alla comparsa di un precipitato, che viene decantato e purificato mediante precipitazione da CHCl_3 /etere etilico. Si ottengono 22.9 mg di prodotto desiderato (resa = 75%).

$^1\text{H-NMR}$: (300 MHz, δ_6 -DMSO): 8.90-8.72 (6H, m), 8.81-8.65 (2H, m), 8.26-8.12 (6H, m), 8.15 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.84 (2H, d, $J = 8.7$ Hz) 7.80-7.74 (6H, m), 3.66 (2H, m), 4.30 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.95 (2H, t, $J=5.5$ Hz), 3.43 (6H, s), 2.07-0.75 (9H, bm) δ

EI-MS: 1526.54 $[C_{70}H_{77}N_7O_4ZnI_3]^+$

Stadio g) Sintesi di 5,10,15-tris-[4-(2-N,N,N-trimetilammonioetossi)-fenil]-20-(4-decilossi)-fenil-porfirina triioduro

Ad una soluzione in $CHCl_3$ di 5,10,15-tris-[4-(2-N,N,N-trimetilammonioetossi)-fenil]-20-(4-decilossi)-fenil-porfirinato zinco (II) triioduro (30 mg, 0.02 mmol) preparato come descritto allo stadio f) si aggiunge TFA in tracce. La miscela viene mantenuta a temperatura ambiente per 20 minuti, quindi viene filtrata attraverso K_2CO_3 , ed il solvente viene evaporato. Si ottengono 26.3 mg di prodotto desiderato (resa = 90%).

1H -NMR: (300 MHz, δ_6 -DMSO): 8.83-8.68 (6H, m), 8.65-8.58 (2H, m), 8.22-8.10 (6H, m), 8.19 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.77-7.72 (6H, m), 3.64 (2H, m), 4.34 (2H, t, $J = 5.6$ Hz), 2.94 (2H, t, $J = 5.5$ Hz), 3.43 (6H, s), 2.07-0.75 (9H, bm), -2.34 (bs, 2H) δ

EI-MS: 1463.16 $[C_{70}H_{79}N_7O_4I_3]^+$

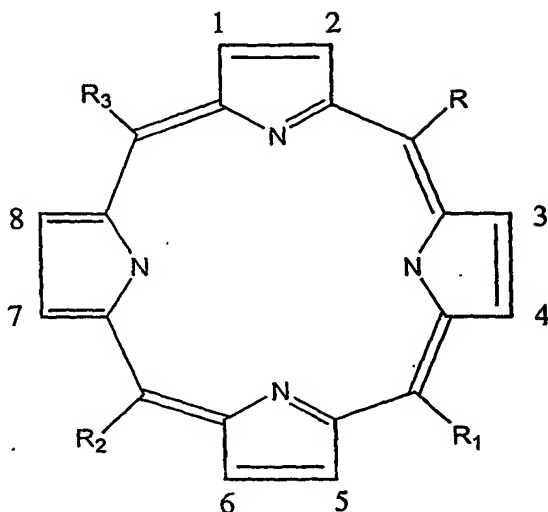
La preparazione di altre porfirine secondo l'invenzione viene effettuata in analogia con quanto riportato nell'Esempio 1.

Nell'ambito delle ricerche svolte si è inaspettatamente evidenziato che un carattere moderatamente idrofobico, ed in particolare la presenza di caratteristiche anfifiliche, rappresenta un fattore determinante per controllare l'assorbimento e la biodistribuzione dei presenti derivati porfirinici a livello cellulare e nei tessuti. Si è trovato in particolare che un opportuno grado di idrofobicità (ad esempio espresso da coefficiente di ripartizione della porfirina tra n-ottanolo ed acqua compreso tra 10 e 30), tale da favorire la localizzazione del fotosensibilizzante nel tessuto o

cellula bersaglio in concentrazioni significative può essere ottenuto inserendo due sostituenti polari nelle posizioni periferiche del macrociclo tetrapirrollico, tra cui le posizioni meso, corrispondenti ai ponti metinici che uniscono i singoli anelli pirrolici. Particolarmente vantaggiosi dal punto di vista delle proprietà farmacocinetiche e dell'attività fotodinamica, si sono rivelati i composti di formula (I) in cui due sostituenti polari sono localizzati su posizioni meso adiacenti, in modo da focalizzare le caratteristiche idrofiliche in una stessa parte della molecola, mentre la parte opposta viene ad assumere le proprietà di una matrice idrofobica: tali molecole sono definite come anfifiliche.

RIVENDICAZIONI

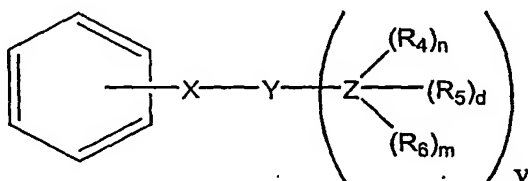
1. Composti di formula generale (I)



(I)

in cui:

R è rappresentato dal seguente gruppo di formula (II)



(II)

dove:

 X è scelto nel gruppo consistente di O, S, CH_2 e N; Z è scelto tra N e CH_2N ;

Y è scelto tra gruppi alifatici, lineari o ramificati, saturi o insaturi, con da 1 a 10 atomi di carbonio, e fenile eventualmente sostituito, oppure Y può formare con Z un eterociclo, saturo o insaturo, eventualmente sostituito, comprendente fino a due eteroatomi scelti tra O, N e S;



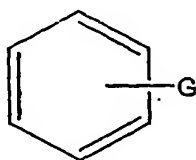
R_4 e R_5 , uguali o diversi fra loro sono scelti tra H e gruppi alchilici con da 1 a 3 atomi di carbonio, oppure possono formare con Z un eterociclo, saturo o insaturo, eventualmente sostituito, comprendente fino a due eteroatomi scelti tra O, N e S;

R_6 è scelto tra H e gruppi alifatici, lineari o ramificati, saturi o insaturi, con da 1 a 5 atomi di carbonio, eventualmente sostituiti con gruppi alchilammino o alchilammonio aventi catene alchiliche con da 1 a 5 atomi di carbonio, o formanti un eterociclo saturo contenente fino a due eteroatomi scelti tra O e N;

d, m, e n, uguali o diversi tra loro, sono scelti tra 0 e 1;

v è un numero intero compreso tra 1 e 3;

R_1 è scelto tra H ed il gruppo di formula (III)



(III)

dove:

G è scelto tra H ed il gruppo $P-(CH_2)_l-(W)_f-J$, in cui:

P è scelto nel gruppo consistente di O, CH_2 , CO_2 , $NHCONH$ e $CONH$;

l è un numero intero compreso tra 0 e 5;

W è scelto nel gruppo consistente di O, CO_2 , $CONH$ e $NHCONH$;

f è scelto tra 0 e 1;

J è un gruppo alchilico $(CH_2)_q-CH_3$, dove q è un numero intero compreso tra 0 e 20;

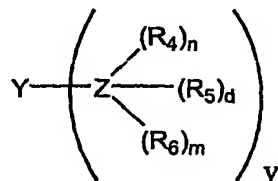
R_2 e R_3 , uguali o diversi tra loro, sono scelti tra R e R_1 , dove R e R_1 sono definiti come sopra,

e loro sali farmaceuticamente accettabili.

2. Composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, in cui detto gruppo R comprende almeno un sostituyente con atomi di azoto ternario o quaternario.

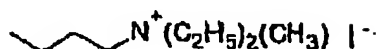
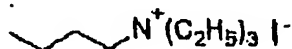
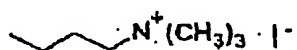
3. Composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, in cui detto eterociclo, saturo o insaturo, eventualmente sostituito, è scelto nel gruppo consistente di morfollina, piperidina, piridina, pirimidina, piperazina, pirrolidina, pirrolina, imidazolo, anilina e julolidina (2,3,6,7-tetraidro-1H,5H-pirido[3,2,1-ij]chinolina).

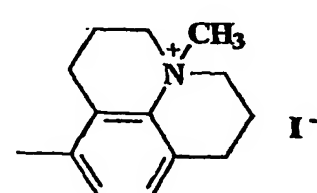
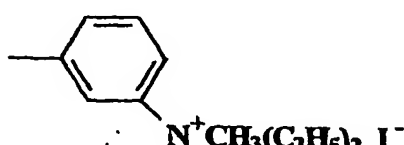
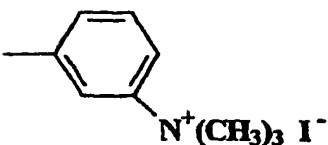
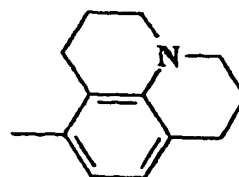
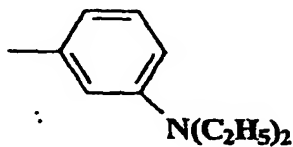
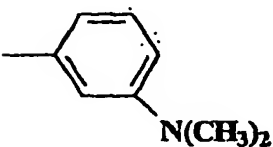
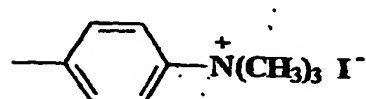
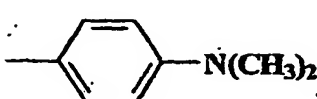
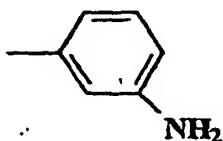
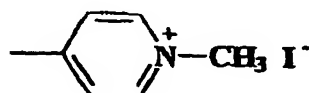
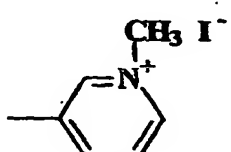
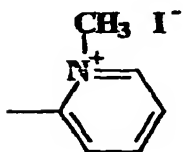
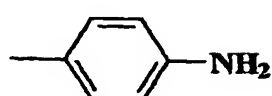
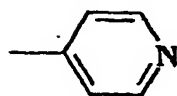
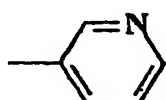
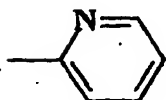
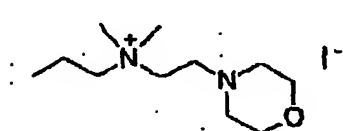
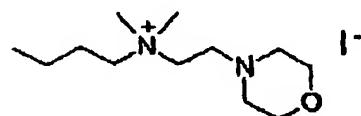
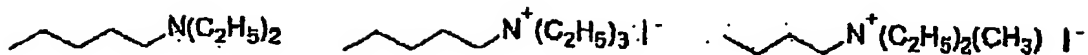
4. Composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, in cui il

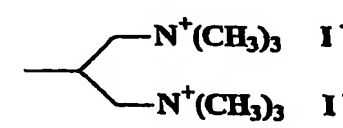
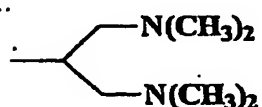
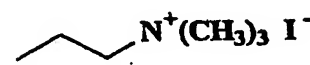
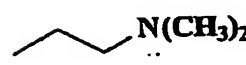
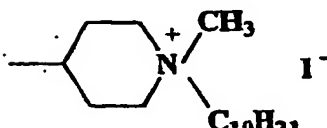
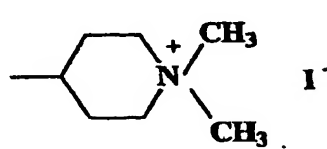
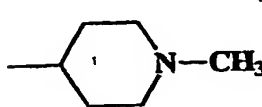
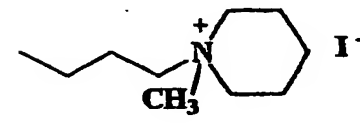
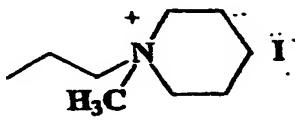
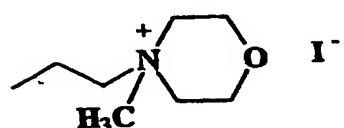
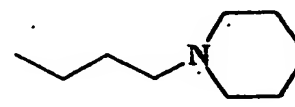
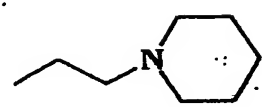
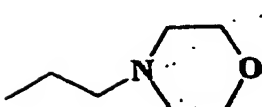
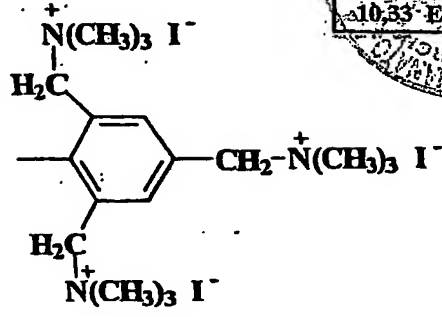
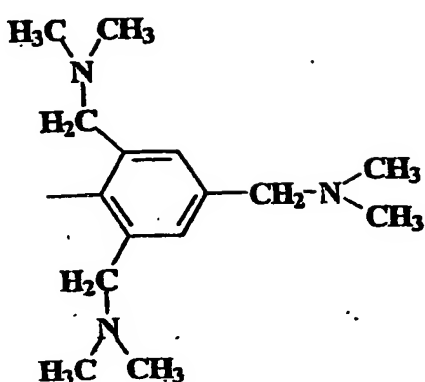
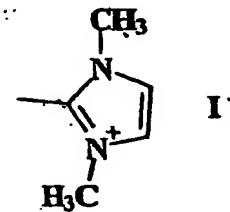
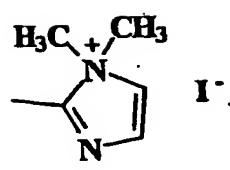
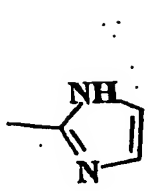


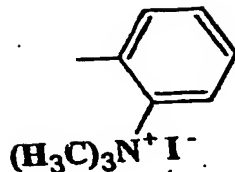
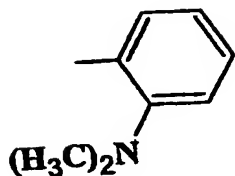
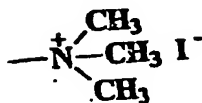
gruppo

è scelto tra i seguenti gruppi:









5. Composti di formula generale (I) secondo la rivendicazione 1, costituiti da: 5,10,15-tris-[4-(2-N,N,N-trimetilammonioetossi)-fenil]-20-(4-decilossi)-fenil porfirina triioduro.
6. Coniugati dei composti di formula generale (I) come definiti nelle rivendicazioni 1-5 con una macromolecola scelta nel gruppo consistente di amminoacidi, polipeptidi, proteine e polisaccaridi.
7. Composizioni farmaceutiche per il trattamento di malattie infettive causate da infezioni batteriche, micotiche o virali e di malattie caratterizzate da iperproliferazione cellulare contenenti come principio attivo almeno un composto di formula generale (I) come definito nelle rivendicazioni 1-5, o un coniugato come definito nella rivendicazione 6, o loro miscele, eventualmente in combinazione con diluenti e/o eccipienti farmaceuticamente accettabili.
8. Uso dei composti di formula generale (I) come definiti nelle rivendicazioni 1-5 o di loro coniugati come definiti nella rivendicazione 6,

per la preparazione di composizioni farmaceutiche utili nel trattamento di patologie scelte tra psoriasi, iperplasia intima e iperplasia benigna prostatica, ateroma, infezioni virali, micotiche o batteriche.

9. Agenti diagnostici contenenti come principio attivo un composto di formula generale (I) come definito nelle rivendicazioni 1-5, o un suo coniugato come definito nella rivendicazione 6, eventualmente in combinazione con un carrier farmaceuticamente accettabile.

10. Agenti per la sterilizzazione del sangue e dei derivati del sangue contenenti come principio attivo un composto di formula generale (I) come definito nelle rivendicazioni 1-5, o un suo coniugato come definito nella rivendicazione 6, eventualmente in combinazione con un carrier farmaceuticamente accettabile.

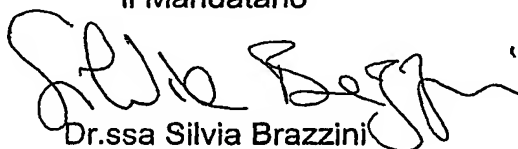
(BRA)

Firenze, 21 Ottobre 2002

p. L. MOLTENI & C. DEI FRATELLI ALITTI S.p.A. -

SOCIETA' DI ESERCIZIO

il Mandatario


Dr.ssa Silvia Brazzini

della NOTARBARTOLO & GERVASI